

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D211/32
A61K 31/445 A61P 3/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02820449.2

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1571769A

[22] 申请日 2002.9.24 [21] 申请号 02820449.2
[30] 优先权
[32] 2001.9.25 [33] IN [31] 983/DEL/2001
[86] 国际申请 PCT/IB2002/003943 2002.9.24
[87] 国际公布 WO2003/027072 英 2003.4.3
[85] 进入国家阶段日期 2004.4.15
[71] 申请人 兰贝克赛实验室有限公司
地址 印度新德里
[72] 发明人 P·C·雷 J·S·巴布
M·萨尔曼 N·库马

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 周承泽

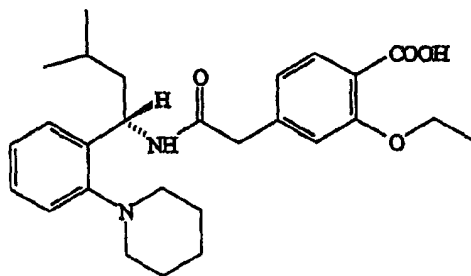
权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 瑞格列奈的制备方法
[57] 摘要

本发明涉及一种成本有效且在工业上有利的制备瑞格列奈的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备通式 I 所示瑞格列奈的方法，

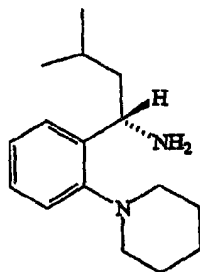


5

式 I

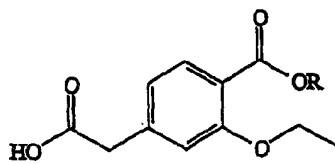
所述方法包括：

a) 在三甲基乙酰氯和碱存在下，使通式 II 所示的(S)-胺和通式 IV 所示的保护羧酸反应，



10

式 II



式 IV

式中，R 是保护基；

(b) 除去所述保护基，制得瑞格列奈。

2. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述保护基 R 选自甲基、乙基、叔丁基、苄基、对硝基苄基和对甲氧基苄基。

3. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，在有机碱或无机碱存在下进行所述反应。

4. 权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述有机碱是胺。

5. 权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述胺选自 1,8-二氮杂二环[5.4.0]

十一-7-烯、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、二异丙基乙胺、二异丙胺和二环己胺。

6. 权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述无机碱是碳酸钾或碳酸钠。

7. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述反应在溶剂中进行。

5 8. 权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述溶剂选自二氯甲烷、甲苯和二甲基。

9. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述反应在-25℃到 40℃的温度下进行。

10. 权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述温度为-10℃到 25℃。

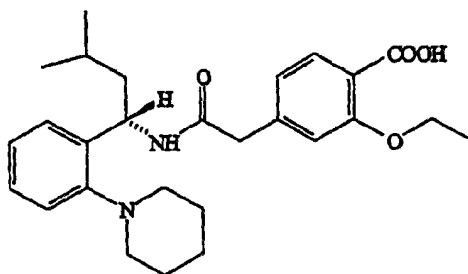
瑞格列奈的制备方法

5 发明领域

本发明涉及一种成本有效且在工业上有利的制备瑞格列奈 (repaglinide) 的方法。

发明背景

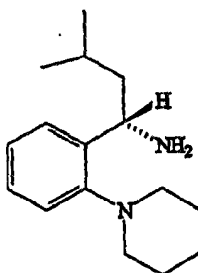
10 化学上, 瑞格列奈是具有通式 I 的 S(+)-2-乙氧基-4-[N- {1-(2-哌啶子基苯基)-3-甲基-1-丁基} 氨基羰基甲基] 苯甲酸,



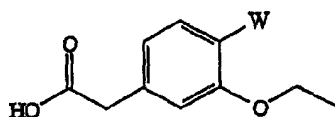
式 I

这可以从美国专利 No. 5, 312, 924 中得知。它属于一种新型降血糖苯甲酸衍生物。相比用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)的磺酰脲类化合物, 它提供明显更好的生物曲线。

美国专利 No. 5, 312, 924 说明了一种制备瑞格列奈的方法，所述方法包括使通式 II 所示(S)-胺和通式 III 所示的羧酸反应，制得通式 I 所述的瑞格列奈，



式 II



式 III

式中，W 表示(保护的)羧基或者其活性衍生物，并且若需要的话，断开所述保护基。

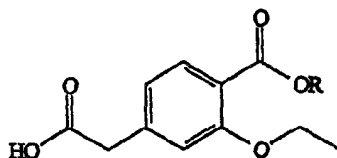
- 5 在 N,N'-羰基二咪唑、N,N'-二环己基碳二亚胺或者三苯基膦/四氯化碳和三乙胺存在下进行通式 II 所示(S)-胺和通式 III 所示羧酸的反应。N,N'-羰基二咪唑昂贵，且在使用三苯基膦/四氯化碳必须进行色谱法纯化来制得所需纯度的瑞格列奈时其产率低(50-55%)。使用 N,N'-二环己基碳二亚胺会产生副产物二环己基脲，这只有通过重复结晶所述产物来除去，导致循环时间和生产成本增大。而且，所述 N,N'-二环己基碳二亚胺有毒，并且不宜以工业规模使用。

已知这一方法的几种变换方式，包括缩合不同取代的胺和羧酸，之后通过对取代基进行合适的化学修饰来制得瑞格列奈。所有这些变换方式均包括额外的合成步骤，因此，并不适于以工业规模制备瑞格列奈。

- 15 因此，最好解决已有技术中的相关问题，并提供一种制备瑞格列奈的高效方法，所述方法通过使用不那么昂贵和危险的原料来提高经济效性，并且其产率更高。所述方法避免了色谱法或特殊的重结晶技术中冗长且麻烦的步骤，能经济且方便地以工业规模操作。

本发明提供一种制备通式 I 所示瑞格列奈的方法，所述方法包括：

- 20 a) 在三甲基乙酰氯和碱存在下，使通式 II 所示的(S)-胺和通式 IV 所示的保护羧酸反应，



式 IV

式中，R 是保护基；

(b) 除去所述保护基，制得瑞格列奈。

- 25 通式 IV 所示化合物中的保护基 R 是任意的羧酸保护基，它容易除去，例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基等。

所述反应在合适碱的存在下进行，所述碱可以是有机碱或无机碱。合适的有机碱例子包括胺如二异丙胺、二环己胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、二异丙基乙胺等。合适的无机碱包括碳酸钾、碳酸钠等。

- 5 所述反应可以在合适溶剂如二氯甲烷、甲苯和二甲苯等中进行。所述反应在-25 到 40℃，较好在-10 到 25℃的温度下进行。

通过本领域已知的合适方法如酸性水解或碱性水解或者氢解作用，将羧酸保护基除去。

10 发明详述

以下部分中，通过说明本发明方法的实施例描述了一个优选实施方式。但是，这决不是以任何方式限制本发明的范围。

实施例

- 15 制备 S(+)-2-乙氧基-4-[N- {1-(2-哌啶子基苯基)-3-甲基-1-丁基} 氨基羰基甲基]苯甲酸乙酯

在-5℃下，将三甲基乙酰氯(5.4g, 45mmol)加入 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯基乙酸(10.0g, 40mmol)、甲苯(50ml)和三乙胺(5.0g, 49mmol)的混合物中，并搅拌 1 小时。然后，在 10℃以下加入 (S)-3-甲基-(2-哌啶子基苯基)-1-丁胺(9.8g, 40mmol)的甲苯(20ml)溶液。将所述反应混合物的温度升至 30℃，并将所述混合物搅拌过夜。然后，用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。在减压条件下蒸馏除去甲苯，制得粗产物。将所述粗产物溶于甲苯(35ml)中，加入己烷(200ml)，并将所述混合物冷却至 0℃。过滤所得固体产物，并干燥制得 14.0g 目标化合物(产率 73%，HPLC 纯度 99%)。

- 25 制备(S)-2-乙氧基-4-[N- {1-(2-哌啶子基苯基)-3-甲基-1-丁基} 氨基羰基甲基]苯甲酸

在 60-65℃下搅拌(S)-2-乙氧基-4-[N- {1-(2-哌啶子基苯基)-3-甲基-1-丁基} 氨基羰基甲基]苯甲酸乙酯(20g, 41.6mmol) 的变性酒精(200ml)溶液，并加入 1N 氢氧化钠溶液(62ml)。在 60℃下搅拌 2 小时之后，将所述反应混合物冷却至 35℃，并使用 1N 盐酸(约 70ml)将 pH 调至约 5.0。在 35-40℃下搅拌所述溶液 30 分钟，冷却至 0℃，并在 0-5℃下搅拌 1 小时，制得结晶产物。通

过过滤分离所述结晶，并用水洗涤。在 60-65℃下的真空条件下干燥所述产物，制得瑞格列奈(17.8g，产率：94%，化验：由 HPLC 测得为 99.5%)。

虽然已经就其具体实施方式说明了本发明，但是对本领域的那些技术人员来说，某些修改和等价替换是显而易见的，并且包括在本发明的范围内。